

BEST AVAILABLE COPY

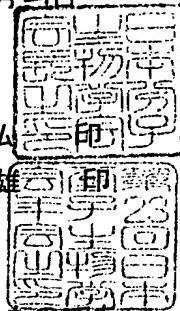
証明書

平成 13 年 3 月 21 日

特許庁長官 殿

日本分子生物学会 会長  
第 23 回日本分子生物学会年会 年会長

柳田 充弘  
杉野 明雄

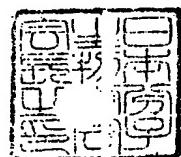


添付の文章は、第 23 回日本分子生物学会年会において、下記の通り発表されたものであることを証明いたします。

記

講演日 : 平成 12 年 12 月 16 日  
講演場所 : 神戸国際展示場 PA 会場  
演題番号 : 4PA-069  
演題 : 「構造ゲノム科学のためのタンパク質ドメイン選択法」  
発表者名 : 関英子、木川隆則、松田夏子、林崎良英、横山茂之

以上



# 第23回 日本分子生物学会年会

## プログラム・講演要旨集

会期：2000年12月13日(水)～16日(土)

会場：神戸国際展示場、神戸国際会議場  
および 神戸ポートピアホテル

第23回年会の開催にあたって	i
年会参加者へのお知らせ	ii
日程表	iv
交通のご案内	vi
会場周辺案内図	vii
会場案内図	viii
ポスター発表日程表	xi
ポスターセッションパネル配置図	xii
シンポジウム日程	xiv
ワークショップ日程	xv
年会組織委員会委員名簿	xvi
年会プログラム	1
岡崎令治メモリアルレクチャー プログラム・要旨	1
サテライトシンポジウム「DNA組換え」プログラム	223
シンポジウム要旨	227
ワークショップ要旨	257
ポスター発表要旨	313
バイオテクノロジーセミナー要旨	819
人名索引	843
賛助会員・賛助社芳名	871
機器・試薬・書籍等展示会出品会社一覧	873
広告掲載会社一覧	874
広 告	875

編集・発行 平成12年11月25日

### 第23回 日本分子生物学会年会組織委員会

(連絡先) (財) 学会センター関西 内

〒560-0082 豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル14階

TEL (06) 6873-2301 FAX (06) 6873-2300

PA-065 メダカ *b* 遺伝子のポジショナルクローニング

○深町昌司<sup>1</sup>, 島田敦子<sup>2</sup>, 嶋昭紘<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東大・新領域・先端生命, <sup>2</sup>東大・院理・生物科学)

PA-066 ブタ BAC クローラーの末端配列を利用したマーカーの RH マップ

○木内幸子, 上西博英, 美川智, 安江博 (農水省・畜試)

PA-067 無細胞タンパク質合成系を用いたマウス cDNA の多検体同時発現

○元田容子<sup>1</sup>, 矢吹孝<sup>1</sup>, 松田夏子<sup>1</sup>, 林崎良英<sup>2</sup>, 木川隆則<sup>1,3</sup>, 横山茂之<sup>1,3,4</sup> (<sup>1</sup>理研・GSC・タンパク質 G, <sup>2</sup>GSC・遺伝子 G, <sup>3</sup>細胞情報伝達, <sup>4</sup>東大・院理)

PA-068 PCR と無細胞タンパク質合成系を用いた、迅速なタンパク質ドメインの発現法

○矢吹孝<sup>1</sup>, 元田容子<sup>1</sup>, 松田夏子<sup>1</sup>, 黒田裕<sup>1</sup>, 松尾洋<sup>2</sup>, 林崎良英<sup>3</sup>, 木川隆則<sup>1</sup>, 横山茂之<sup>1</sup> (<sup>1</sup>理研・GSC・タンパク質 G, <sup>2</sup>ゲノム情報 G, <sup>3</sup>遺伝子 G)

PA-069 構造ゲノム科学のためのタンパク質ドメイン選択法

○関英子<sup>1</sup>, 木川隆則<sup>1,2</sup>, 松田夏子<sup>1</sup>, 林崎良英<sup>3</sup>, 横山茂之<sup>1,2,4</sup> (<sup>1</sup>理研・GSC・タンパク質 G, <sup>2</sup>細胞情報伝達, <sup>3</sup>GSC・遺伝子 G, <sup>4</sup>東大・院理)

PA-070 無細胞系による高度好熱菌 *T. th* HB8-タンパク質の発現

○田島夏織<sup>1</sup>, 白水美香子<sup>1,2,4</sup>, 井上みお<sup>1</sup>, 矢吹孝<sup>1</sup>, 木川隆則<sup>1,2</sup>, 柴田武彦<sup>3,4</sup>, 井上頼直<sup>4</sup>, 倉光成紀<sup>4,5</sup>, 横山茂之<sup>1,2,4</sup> (<sup>1</sup>理研・GSC・タンパク質 G, <sup>2</sup>理研・細胞情報伝達, <sup>3</sup>理研・遺伝生化, <sup>4</sup>理研・ストラクチャードーム G, <sup>5</sup>阪大・院理)

PA-071 ハイブリッドな多型マイクロサテライトマーカーの設定

○物野悟士<sup>1</sup>, 岡本浩一<sup>1,2</sup>, 林英樹<sup>1</sup>, 德保江里子<sup>1</sup>, 渡辺裕美<sup>1,2</sup>, 遠藤高帆<sup>3</sup>, 今西規<sup>3</sup>, 五條堀孝<sup>3</sup>, 田宮元<sup>1</sup>, 佐藤英俊<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東海大・医・分子生命科学, <sup>2</sup>中外製薬・富士御殿場研, <sup>3</sup>遺伝研・生命情報)

PA-072 DLSR-PCR 遺伝子の多型について

○西田真理子<sup>1</sup>, 中野恭子<sup>1</sup>, 中河志朗<sup>2</sup>, 太田成男<sup>3</sup>, 松田貞幸<sup>4</sup> (<sup>1</sup>鹿児島女子短大・生化, <sup>2</sup>鹿児島大・医・解剖, <sup>3</sup>日本医科大・老研・生化, <sup>4</sup>鹿屋体育大・生物)

PA-073 ヒトゲノム解析計画はいかなる終末を迎えるか?

○田中裕輔 (理研・筑波研究所・ジーンバンク)

(6a 高次生命現象、免疫) ..... (6a High Order Life Phenomenon, Immunity)

CD97 の自然免疫と適応免疫のクロストーク

○(天皇) 松島綱治<sup>1</sup>, Kathleen Kelly<sup>2</sup> (<sup>1</sup>東大・院医・分子予防医学/科技団 CREST, <sup>2</sup>NCI, NIH, USA)

CD44 の異常遺伝子 mel-18 による末梢 T 細胞の機能発現と機能分化の制御

○(天皇) 田中克, 古関明彦, 中山俊憲 (千葉大院・医・免疫発生)

HLA-DR フォローティング調節因子による T 細胞分化制御機構

○(天皇) 田中克 (千葉大・医・分子免疫)

WASP-PH/MH1 ドメインを過剰発現するトランスジェニックマウスにおける T 細胞の機能解析

○(天皇) 后藤英夫<sup>1</sup>, 山下慶三<sup>2</sup>, 橋本幸一<sup>2</sup>, 多度津紀子<sup>2</sup>, 橋本易周<sup>3</sup>, 関川賢二<sup>1</sup> (<sup>1</sup>農水省畜産総合研究所・ウエルカム KK 筑波研, <sup>2</sup>北大・先端研)

OD69 の T 細胞分化における役割

○(天皇) 田中克 (千葉大院・医・免疫発生)

CD44 の T 細胞サブセントリック的サイトカイン遺伝子群の発現制御機構

○(天皇) 直嶋由美子<sup>1</sup>, 松本美佐子<sup>2</sup>, 伊勢川裕二<sup>3</sup>, 濱谷司<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>奈良先端大・バイオ, <sup>2</sup>大阪府成人病センター・免疫・感染因子防御)

CD44 の機能不全マウスのインフルエンザウイルス感染防御効果

○(天皇) 高橋信高<sup>1</sup>, 高井和幸, 高久洋 (千葉工大・ハイテクリサーチセンター)

## 4PA-067

無細胞タンパク質合成系を用いたマウスcDNAの多様体同時発現

○元田 容子<sup>1</sup>, 矢吹 孝<sup>1</sup>, 松田 夏子<sup>1</sup>, 林崎 良英<sup>2</sup>, 木川 隆則<sup>1,2</sup>, 横山 茂之<sup>1,3,4</sup>  
 (理研・GSC・タンパク質G, <sup>2</sup>GSC・遺伝子G, <sup>3</sup>細胞情報伝達, <sup>4</sup>東大・院理)  
 High throughput expression of mouse cDNA using cell-free protein synthesis  
 ○Y. Motoda<sup>1</sup>, T. Yabuki<sup>1</sup>, N. Matsuda<sup>1</sup>, Y. Hayashizaki<sup>2</sup>, T. Kigawa<sup>1,3</sup>, S. Yokoyama<sup>1,4</sup>  
 (RIKEN, Protein G., GSC, <sup>2</sup>Genome Expl. G., GSC, <sup>3</sup>Cell. Signal. Lab., <sup>4</sup>Grad. Sch. of Sci., Univ. of Tokyo)

タンパク質の基本構造の立体構造および機能を解明することを目的とした我々は、PCRと無細胞タンパク質合成系を用いて、多数の遺伝子からタンパク質合成を迅速に行なう系の構築を行っている。その系を用いて96穴プレート上で多様体同時にHis-tagもしくはGST融合タンパク質として、マウス由来のcDNAの発現を行った。その結果、His-tag融合体として10~200 μg/ml, GST融合体として10~600 μg/mlの合成量を得た。また、上記の方法で発現したタンパク質の合成量の定量は、RIを用いて行なっているが、取り扱いのしやすさと簡便性などの点からHis-tag、GSTの抗体を用いて免疫学的手法で定量する系の構築も行った。発現したタンパク質を、ELISA法では、直接96穴プレートに吸着させ、Dot blot法では一度アセトントン沈殿してから膜にプロットしたタンパク質が結合した抗体を用いて直接法で検出することにより、比較的短時間でRIでの定量値とほぼ近い値を出すことができた。以上により多数の遺伝子を同時に簡便に発現、定量することが可能になった。

## 4PA-068

PCR無細胞タンパク質合成系を用いた、迅速なタンパク質ドメインの発現

○元田 容子<sup>1</sup>, 松田 夏子<sup>1</sup>, 黒田 裕<sup>1</sup>, 松尾 洋<sup>2</sup>, 林崎 良英<sup>3</sup>, 木川 隆則<sup>1</sup>, 横山 茂之<sup>1,3,4</sup>  
 (GSC・タンパク質G, <sup>2</sup>ゲノム情報G, <sup>3</sup>遺伝子G)  
 High throughput production of protein fragments using PCR and cell-free protein synthesis  
 ○Y. Motoda<sup>1</sup>, N. Matsuda<sup>1</sup>, Y. Kuroda<sup>1</sup>, Y. Matsuo<sup>2</sup>, Y. Hayashizaki<sup>1</sup>, T. Kigawa<sup>1</sup>, S. Yokoyama<sup>1</sup>  
 (RIKEN, Protein G., GSC, <sup>2</sup>Bioinformatics G., <sup>3</sup>Genome Exploration G.)

タンパク質約1000種あるといわれるタンパク質の基本構造について、その構造と機能の関係を解明を目指している。そのためには目的のドメインを含むタンパク質断片を多種発現し、構造解析に適した断片をスクリーニングする必要がある。そこで、PCRと無細胞タンパク質合成系を用いて、任意のドメインを含むGST-tag等任意の融合タンパク質として高収量かつ迅速に合成する方法を開発した。まず、PCRを用いて任意の鋳型DNAより、発現したタンパク質に特異的なプライマーを用いて任意の部分配列を切り出した。この場合、PCRのプロモーター(5'promoter, tagなど)を付加した。このPCR産物を無細胞タンパク質合成を行った。マウス由来の遺伝子ライブリより得られた40個の部分配列についてGST融合タンパク質を発現したところ、500 μg/mlの合成量を得た。すべての反応は96穴プレート上で行い、各反応の合成量はDot blot法で検出されたタンパク質の定量までの全操作は1日でおこなうことである。この方法は、タンパク質構造解析に適したタンパク質断片をはじめ、タンパク質の機能部位の特定など広く応用できることを示す。

## 4PA-069

ヒトのためのタンパク質ドメイン選択法

○木川 隆則<sup>1</sup>, 松田 夏子<sup>1</sup>, 林崎 良英<sup>3</sup>, 横山 茂之<sup>1,2</sup>  
 (タンパク質G, <sup>2</sup>ゲノム情報G, <sup>3</sup>遺伝子G, <sup>4</sup>東大・院理)  
 Human domain screening system for structural genomics  
 ○N. Matsuda<sup>1</sup>, Y. Hayashizaki<sup>2</sup>, S. Yokoyama<sup>1,2,4</sup>  
 (Protein G., GSC, Cell. Sig. Lab., <sup>2</sup>Genome Expl. G., GSC, <sup>3</sup>Grad. Sch. of Sci., Univ. of Tokyo, <sup>4</sup>Kyoto)

タンパク質の構造の基本的な構成単位である基本構造を、体外で簡単に測定している。このためには、可溶性が高く、構造解析に適した手法の構築を行った。まず1段階目として、cDNAをPCRによって断片化し、GFP融合タンパク質として大腸菌内で発現する。その後、無細胞系で発現し、GFPの蛍光強度を指標に絞り込みを行う。この発現の鋳型にPCR産物を直接利用出来ることから、多様な発現タグにより、様々な発現タグの付加も容易に行える。従って、各ドメインの測定により、多様なクローナーを選択した。次に2段階目として、選ばれたドメインを無細胞系で発現し、GFPの蛍光強度を指標に絞り込みを行つて、各ドメインの測定を行った。この結果、各ドメインの測定がより立體構造解析に適すると思われるタンパク質であることがわかった。この方法は、特に第2段階において極めてよく、一般的なタンパク質よりも立體構造解析に適すると思われるタンパク質であることがわかった。この方法は、多くのcDNAに適用し、可溶性の高いタンパク質

## 4PA-070

無細胞系による高度好熱菌T. *th* HB8タンパク質の発現

○田島 夏緑<sup>1</sup>, 白水 美香子<sup>1,2</sup>, 井上 みお<sup>1</sup>, 矢吹 孝<sup>1</sup>, 木川 隆則<sup>1,2</sup>, 柴田 武彦<sup>3,4</sup>, 井上 順直<sup>1</sup>, 舟光 成紀<sup>1,2</sup>, 横山 茂之<sup>1,2,4</sup>  
 (理研・GSC・タンパク質G, <sup>2</sup>GSC・遺伝子G, <sup>3</sup>細胞情報伝達, <sup>4</sup>東大・院理)  
 Cell-free expression of proteins from *Thermus thermophilus* HB8  
 ○K. TAJIMA<sup>1</sup>, M. SHIROUZU<sup>1,2</sup>, M. INOUE<sup>1</sup>, T. YABUKI<sup>1</sup>, T. KIGAWA<sup>1,2</sup>, T. SHIBATA<sup>3,4</sup>, Y. INOUE<sup>4</sup>, S. KURAMITSU<sup>5</sup>, S. YOKOYAMA<sup>1,2</sup>  
 (Protein G., GSC, RIKEN, <sup>2</sup>Cell. Signal. Lab., RIKEN, <sup>3</sup>Cell. and Mol. Biol. Lab., RIKEN, <sup>4</sup>Structurome G., RIKEN, <sup>5</sup>Grad. Sch. of Sci., Osaka Univ.)

我々は高度好熱菌T. *th* HB8の約2000種類と予測される全タンパク質の立体構造・機能解析を目指している。無細胞タンパク質合成系は、迅速かつ多種類のタンパク質調製や、X線結晶構造解析で重要な役割を果たすMAD法のための原原子標識された試料調製に適している。そこで今回、無細胞系を用いて高度好熱菌タンパク質の発現を試みた。合成はPCR産物を鋳型として、96穴プレート上で行った。100種類のうち48種類で十分な合成量が得られた。さらにMAD法を目的として反応溶液中のメチオニンをセレノメチオニンで置換した場合でも、合成量に大きな変化はみられなかった。また大腸菌における目的タンパク質の発現と比較すると、無細胞系でのみ発現するものも得られた。このように、無細胞タンパク質合成系は高度好熱菌タンパク質の構造・機能解析の有効な手段となり得ることが示された。

## 4PA-071

ゲノムワイドな多型マイクロサテライトマーカーの設定

○牧野 恙士<sup>1</sup>, 関本 浩一<sup>1,2</sup>, 林 英樹<sup>1</sup>, 德保 江里子<sup>1</sup>, 渡辺 裕美<sup>1,2</sup>, 逸藤 高帆<sup>3</sup>, 今西 優<sup>3</sup>, 五條垣 季<sup>3</sup>, 田宮 元<sup>1</sup>, 猪子 英俊<sup>1</sup>  
 (東海大・医・分子生命科学2, <sup>2</sup>中外製薬・富士御殿場研, <sup>3</sup>遺伝研・生命情報)  
 Genome-wide setting of polymorphic microsatellite markers  
 ○Satoshi Makino<sup>1</sup>, Koichi Okamoto<sup>1,2</sup>, Hideki Hayashi<sup>1</sup>, Eriko Tokubo<sup>1</sup>, Hiromi Watanabe<sup>1,2</sup>, Takaho Endo<sup>3</sup>, Tadashi Imanishi<sup>3</sup>, Takashi Gojobori<sup>3</sup>, Gen Tamiya<sup>1</sup>, Hidetoshi Inoko<sup>1</sup>  
 (Dept. of Mol. Life Sci., Tokai Univ. Sch. of Med., <sup>2</sup>Fuji-Gotemba Res. Labs, Chugai pharm. Co. Ltd., <sup>3</sup>Cent. Inf. Biol., Natl. Inst. Genetics)

本研究は、疾患等のヒト表現型を規定する種々の遺伝子を同定するためのツールとして、ゲノムワイドに30,000個の多型マイクロサテライトマーカーを收集することを目的としている。我々のこれまでの解析から、マイクロサテライトマーカーは平均して100~200kb以上の範囲で疾患対立遺伝子との連鎖不均衡を維持し得ると期待されている。従って30,000個のマイクロサテライトマーカーを用いて解像度100kbの高密度な遺伝的地形を得ることは、複合性疾患関連遺伝子の同定における現状を变革する基盤となるであろう。

30,000個のマイクロサテライトマーカーを設定するために、まず、すでに公共のデータバンクに登録済みのマーカー約10,000個について、日本人集団における標準多型を検査した。その結果、全体の90%以上のマーカーについて日本人集団においても多型を有することが明らかになった。残りの20,000個については、我々のグループで新規にヒトゲノムドット配列からマイクロサテライトを検査し、同様に多型の有無を調べることによって設定を進めている。以上の結果を併せて、ゲノムワイドな相関解析を可能とするマイクロサテライトマーカーセットとして報告したい。

## 4PA-072

ヒトDLST遺伝子の多型について

○田邊真理子<sup>1</sup>, 中野恭子<sup>1</sup>, 中河志朗<sup>2</sup>, 太田成男<sup>3</sup>, 松田貞幸<sup>4</sup>  
 (1鹿児島女子短大・生化, 2. 鹿児島大・医学部・解剖1, 3日本医科大学・老研・生化, 4鹿屋体育大・生物)

Polymorphism of the human DLST gene

○Mariko TANABE<sup>1</sup>, Kyoko NAKANO<sup>1</sup>, Siro NAKAGAWA<sup>2</sup>, Shigeo OHTA<sup>3</sup>, Sadayuki MATUDA<sup>4</sup>  
 (1Dept.Biochem.Kagoshima Women's junior Coll., 2 Dept.Anat.Sch. of Med. Kagoshima Univ., 3 Dept. Biochem. and Cell Biol. Inst. of Gero.Nippon Med. Sch., 4 Dept. Biol. and Health Sci. Kanoya Natl. Inst. of Fitness and Sports.)

ジヒドロリボアミド・スクシニル転移酵素(DLST)はミトコンドリアに存在するα-ケトグルタル酸脱水素酵素複合体のコアを構成する成分酵素である。ヒト・DLST遺伝子は1.5のエキソンと1.4のインtronから構成され、約2.3 kbpの長さがあり、染色体14 q 24.2-24.3に座位していることを我々は明らかにした。今回はヒト・DLST遺伝子の多型を調べることを目的とする。

DLST遺伝子のすべてのエキソンを含む領域の多型の検出はSSCP解析(single-strand conformation polymorphism analysis)と塩基配列決定を行った。その結果、エキソン8の塩基番号11044(A or G)、インtron1.0の16439(A or G)、インtron1.3の19117(A or G)エキソン1.4の19183(A or G)に多型の存在が確認された。その解析結果、このDLST遺伝子には(A-G-A-T, AレルAT), (A-G-A-C, AレルAC)と(G-A-C, AレルGC)の三つのアレルが存在する。即ち、このDLST遺伝子は6種類のgenotypeに分類される。ヒト・DLST遺伝子の分布を調べた結果、AT, ACとGCのhaplotypeはそれぞれ26.7%, 22.7%と50.6%であり、GCのhaplotypeを保持しているヒトが多いことが判明した。

English translation of Exhibit 1

CERTIFICATE

March 21, Heisei 13-nen (2001)

To: Director-General of the Patent Office

The Molecular Biology Society of Japan  
President : Mitsuhiro Yanagida  
23rd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan  
President: Akio Sugino

This is to certify that the attached text has been disclosed as in the following at 23rd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan.

Date of the presentation: December 16, 2000

Place of the presentation: Kobe International Exhibition Hall, Room PA

Subject number : 4PA-069

Subject : Protein domain screening system for structural genomics

Presenters : Eiko Seki, Takanori Kigawa, Natsuko Matsuda, Yoshihide  
Hayashizaki, Shigeyuki Yokoyama

English translation of Exhibit 1

23rd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan  
Program and Abstract of presentations

---

Period: December 13, (Wednesday) to December 16 (Saturday) 2000

Places: Kobe International Exhibition Hall,

International Conference Center Kobe, and Kobe Portopia Hotel

Edit and Issue: November 25, 2000

23rd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan Secretariat

(Correspondence)      In Gakkai center Kansai  
                            Senri Life Science Center Building 14th flour  
                            1-4-2 Higashi-cho, Sinsenri Toyonaka 560-0082  
                            TEL (06) 6873-2301    Fax (06) 6873-2300

The fourth day (Dec.16 (Saturday))

---

- 4PA-069 Protein domain screening system for structural genomics  
Eiko Seki<sup>1</sup>, Takanori Kigawa<sup>1,2</sup>, Natsuko Matsuda<sup>1</sup>, Yoshihide  
Hayashizaki<sup>3</sup>, Shigeyuki Yokoyama<sup>1,2,4</sup> (<sup>1</sup>RIKEN, Protein G., GSC,  
<sup>2</sup>Cell. Sig. Lab, <sup>3</sup>Genome Expl. G., GSC, <sup>4</sup>Grad. Sch. of Sci., Univ. of  
Tokyo)

4PA-069

Protein domain screening system for structural genomics

Eiko Seki<sup>1</sup>, Takanori Kigawa<sup>1,2</sup>, Natsuko Matsuda<sup>1</sup>, Yoshihide Hayashizaki<sup>3</sup>,  
Shigeyuki Yokoyama<sup>1,2,4</sup> (<sup>1</sup>RIKEN, Protein G., GSC, <sup>2</sup>Cell. Sig. Lab, <sup>3</sup>Genome  
Expl. G., GSC, <sup>4</sup>Grad. Sch. of Sci., Univ. of Tokyo)

We are pursuing a research to study systematically the folds, basic units of protein three-dimensional structure. For this purpose, it is important to screen highly soluble and suitable protein domains for structural analyses, rapidly and experimentally. As a first step, a cDNA library was randomly fragmented, GFP-fusion proteins of the fragments were expressed in E. coli, and fluorescing clones were selected. Next, as the 2nd step, those selected clones were expressed in cell free system, and screened on the basis of the intensity of GFP fluorescence. Because PCR products can be used directly as templates for expression, it is easy to process many samples simultaneously, and further to add various expression tags. Therefore, by using cell free system, easy and rapid analysis of many clones are available. We verified this screening system with mouse growth factor receptor-binding protein 2 (Grb2). The GFP fluorescence in the 2nd step screening was correlated with the solubility of deleted fragments. Thus, by using this system, we could screen protein domains suitable for structural analyses efficiently, from several ten thousands of libraries of various proteins. We are now applying this system to several cDNAs and screening highly soluble protein domains.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**